SUPPLÉMENT

AUX

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

DOCTEUR GEORGES BLANC

DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR D'ATHÈNES

*

1928-1929



Hommage de l'auteur
G. Blanc

SUPPLÉMENT

AUX

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU DOCTEUR GEORGES BLANC

DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR D'ATHÈNES

1928 - 1929





ATHÈNES

IMPRIMERIE FRANÇAISE LE «PROGRÈS»

1930

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU DOCTEUR GEORGES BLANC

DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR D'ATHÈNES

1928 - 1929

PARASITOLOGIE - BACTÉRIOLOGIE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

SOMMAIRE

TITRES ET TRAVAUX

TITRES ET FONCTIONS

FONCTIONS DIVERSES

Chargé d'organiser un enseignement théorique et pratique de Malariologie, à l'Institut Pasteur d'Athènes, pour soixante dix médecins sanitaires — (1929).

Désigné comme Directeur de la division de recherches et enseignement de la Bactériologie et Parasitologie à l'École d'Hygiène d'Athènes. — D'après le projet soumis par l'organisation d'Hygiène de la Société des Nations au Gouvernement Hellénique (1929).

DISTINCTIONS HONORIFIQUES

Lauréat de l'Institut de France (Académie des Sciences) Prix Bréant — (1919).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE BIBLIOGRAPHIQUE DES PUBLICATIONS

GROUPÉES PAR ORDRE DE CHRONOLOGIE DANS LEURS DIFFÉRENTES CATÉGORIES

PARASITOLOGIE

Champignons.

106) 1928. — Chronique de l'Actinomycose en Grèce.
Bull. Soc. Path. Exotique, t. 21, p. 432—435.
(En collaboration avec J. Caminopétros et G. Joannidès).

BACTÉRIOLOGIE

107) 1928. — Contribution à l'étude expérimentale de la vaccination antidysentérique.
Revue d'Hygiène, t. 50, p. 321—360.
(En collaboration avec J. Caminopétros).

108) 1929. — De l'importance du phénomène de «déplacement» dans l'action thérapeutique des vaccins microbiens.
C. R. Soc. Biologie, t. 101, p. 111—112.
(En collaboration avec J. Caminopétros).

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

109) 1928. — Quelques recherches expérimentales sur la dengue.
Bull. Soc. Path. Exotique, t. 21, p. 525—587.
(En collaboration avec J. Caminopétros).

110) 1928. — Expériences faites en Grèce sur le mode de transmission de la dengue.
C. R. Académie des Sciences, t. 187, p. 1081—1083.
(En collaboration avec J. Caminopétros).

111) 1929. — La dengue donne-t-elle l'immunité?
C. R. Soc. Biologie, t. 100, p. 31 — 32.
(En collaboration avec J. Caminopétros).

112) 1929. — Action du sérum et du sang total de convalescents et guéris de dengue sur le virus.
C. R. Soc. Biologie, t. 100, p. 393 — 394.
(En collaboration avec J. Caminopétros).

113) 1929. — Recherches sur la sensibilité des singes inférieurs au virus de la dengue.
C. R. Acad. des Sciences, t. 188, p. 468 — 470.
(En collaboration avec J. Caminopétros, A. Dumas et A. Saenz).

114) 1929. — Action du sérum antiamaryllique et du sérum contre la peste porcine sur le virus de la dengue.
Bull. Acad. de Médecine, t. 101, p. 1 à 3.
(En collaboration avec J. Caminopétros et P. Giroud).

115) 1929. — Quelques observations épidémiologiques faites aux environs d'Athènes pendant l'épidémie de dengue. L'enseignement qu'on peut en tirer.
Revue d'Hygiène, t. 50, p. 161 — 171.
(En collaboration avec J. Caminopétros).

116) 1929. — L'influence de la saison froide sur le pouvoir infectant des Stégomyas.
C. R. Acad. des Sciences, t. 188, p. 1273 — 1274.
(En collaboration avec J. Caminopétros).

117) 1929. — Quelques mots sur le mode de conservation des Stégomyas en cage.
Bull. Soc. Pat. Exotique, t. 22, p. 440 — 444.
(En collaboration avec J. Caminopétros).

118) 1929. — Contribution à l'étude de la vaccination contre la dengue.
Bull. Acad. Médecine, t. 102, p. 1 — 4.
(En collaboration avec J. Caminopétros).

119) 1929. — Recherches expérimentales et épidémiologiques sur le mode de transmission de la dengue en Grèce.
Bulletin Médical, t. 49, p. 978 — 981.
(En collaboration avec J. Caminopétros).

120) 1929. — Quelques données expérimentales sur la virus de la dengue.
C. R. Acad. des Sciences, t. 189, p. 594.
(En collaboration avec J. Caminopétros).

ANALYSE DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

PARASITOLOGIE

Champignons parasites.

ACTINOMYCOSE.

Avec J. Caminopétros et G. Joannidès nous étudions deux cas d'Actinomycose observés à Athènes et tous deux mortels. L'un, à point de départ peut être intestinal et à évolution étendue à la fosse sous claviculaire, à l'éminence thénar de la main droite, à la cuisse droite, puis enfin à la région coxo-fémorale gauche. L'autre, à point de départ pulmonaire, avec grains dans les crachats et extension à la région sternale.

Dans les deux cas le champignon isolé est le *Cohnistreptothrix Israeli*, ce qui confirme les observations de Wright et Pinoy et tend à prouver que, chez l'homme, l'Actinomycose est due, le plus souvent, à l'Actinomyces anaérobie d'Israël. (106).

BACTÉRIOLOGIE

DYSENTERIE.

Dans un mémoire, nous exposons en détail les expériences que nous avons faites avec J. Caminopétros sur la vaccination antidysentérique et dont nous avions résumé les points principaux dans une note à l'Académie des Sciences (105).

Nos conclusions sont les suivantes:

1°) A la suite de la vaccination antidysentérique par bacilles vivants, le sérum des sujets vaccinés acquiert un

pouvoir neutralisant vis à vis de la toxine dysentérique. La vaccination par bacilles tués ne fait pas apparaître ce pouvoir dans le sérum des vaccinés.

2°) La vaccination par bacilles vivants (Flexner ou Shiga), en injection sous cutanée, ne comporte aucun risque et donne une immunité très forte. La vaccination par bacilles tués (Shiga ou Flexner), soit par injection sous cutanée, soit par ingestion, ne donne qu'une immunité faible contre une infection d'épreuve sévère. Ces faits ont été établis par des expériences portant sur quatre-vingt volontaires et que nous résumons dans le tableau suivant :

I. — *Vaccination par voie buccale.*

B. de Shiga . .	Vaccinés . . 13	Eprouvés . . 13	Réagissent . . 8
—	Témoin . . . 1	Éprouvé . . 1	Réagit 1
B. de Flexner .	Vaccinés . . 8	Éprouvés . . 8	Réagissent . . 6

Soit : 61,53 p. 100 ont réagi à l'épreuve du bacille de Shiga et 75 p. 100 ont réagi à l'épreuve du bacille de Flexner.

Au total : la vaccination par voie buccale a échoué dans 68,26 p. 100 des cas.

II. — *Vaccination par injection de bacilles tués.*

B de Shiga . .	Vaccinés . . . 8	Éprouvés . . 8	Réagissent . . 5
B. de Flexner . .	Vaccinés . . 10	Éprouvés . . 2	Réagissent . . 2

Soit : 62,5 p. 100 ont réagi à l'épreuve du bacille de Shiga et 100 p. 100 ont réagi à l'épreuve du bacille de Flexner.

Au total : la vaccination par injection de bacilles tués a échoué dans 81,25 p. 100 des cas.

III. — *Vaccination par injection de bacilles vivants.*

B. de Shiga . .	Vaccinés . . 13	Éprouvés . . 13	Réagissent . . 0
— . .	Témoins . . 10	Éprouvés . . 10	Réagissent . . 9
B. de Flexner .	Vaccinés . . 14	Éprouvés . . 7	Réagissent . . 0
— .	Témoins . . 3	Éprouvés . . 3	Réagissent . . 3

Au total : la vaccination par injection de bacilles vivants a réussi dans 100 p. 100 des cas. (107).

VACCINOTHÉRAPIE MICROBIENNE.

En nous basant sur des expériences de vaccinothérapie antigonococcique, avec des vaccins vivants, nous montrons que l'action de ces vaccins peut s'expliquer par ce que nous appelons un phénomène de «déplacement». (108).

Ce phénomène de déplacement est à rapprocher de ce qu'a observé Ramon, après l'inoculation d'anatoxine diphtérique, chez le cheval. Nous voyons, en effet, que l'inoculation de vaccin antigonococcique vivant, dans la région fessière, provoque un léger œdème peu douloureux, accompagné d'une élévation plus ou moins forte de température en même temps que se produit une grande et rapide amélioration des phénomènes inflammatoires, qu'il s'agisse d'orchite, d'athrite ou d'uréthrite. Dans ce dernier cas, on voit le pus disparaître. En même temps que les phénomènes inflammatoires rétrocèdent, on constate une forte hyperleucocytose sanguine (au dessus de 26.000 dans certains cas). Tout se passe comme si les globules blancs étaient déplacés du foyer inflammatoire et rejetés dans la circulation ou attirés à l'œdème vaccinal. Si l'on examine, en effet, après centrifugation, l'urine du malade atteint d'uréthrite on ne trouve plus de globules blancs mais un véritable culot de Gonocoques.

Ces faits tendent à confirmer ce que Guieysse-Pellissier a appelé la dishyperleucocytose, c'est à dire l'action nocive de l'afflux leucocytaire au point d'infection. Lorsque l'on «déplace» les globules blancs de l'articulation malade, de l'urètre infecté, on favorise l'action humorale et on assiste à une amélioration rapide. Une confirmation de cette action de «déplacement» que jouent les vaccins vivants ou frais est apportée par l'observation, faite par tous les cliniciens, que souvent un vaccin ancien, un stock vaccin aggrave le mal au lieu de le diminuer (cas bien connu de l'orchite succédant à une injection intempestive de vaccin antigonococcique). Or, justement, on observe que l'orsqu'un vaccin est vieux, il est toxique et

que son introduction dans l'organisme entraine une hypoleucocytose sanguine. Dans ce cas, le déplacement ne se fait plus et l'inflammation locale s'aggrave.

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

DENGUE.

L'épidémie de dengue, qui a fait une première apparition en Grèce à l'automne de 1927 et a pris la forme d'une Pandémie à Athènes et dans quelques villes de Grèce pendant l'été de 1928, nous a conduit à entreprendre une série de recherches dont les résultats les plus importants ont été publiés dans une série de notes préliminaires. Le mémoire qui rassemble tous nos travaux est actuellement sous presse. Voici les conclusions que nous avons cru pouvoir tirer de nos travaux.

I. — La transmission de la dengue par les insectes piqueurs, le rôle exclusif de Stegomya fasciata (Aedes ægypti).

PREUVES ÉPIDÉMIOLOGIQUES.

Aux environs d'Athènes, sur la route d'Eleusis, nous avons fait une enquête épidémiologique qui a porté:

a) sur une agglomération ouvrière groupée autour de la Poudrerie et à 3 kilomètres de la ville, b) sur un asile d'aliénés, à 1.400 mètres de la Poudrerie et enfin, c) à 500 mètres de l'hôpital, et toujours sur la route d'Eleusis, sur un village de réfugiés.

A la Poudrerie, de nombreux Stégomyas, d'assez nombreux Phlébotomes et quelques Culex; à l'hôpital quelques Phlébotomes, rares Culex, pas de Stégomyas. Ceci dû à la parfaite protection des eaux. Au village des réfugiés, de très nombreux Phlébotomes (étables à moutons), pas de Stégomyas, rares Culex (le village est sans eau, il faut apporter l'eau en tonneaux fermés).

Résultat : A l'hôpital et au village des réfugiés, pas de Stegomyas, pas de dengue. A l'agglomération de la pou-

drerie nombreux Stégomyas, pandémie de dengue. (115 et 119).

PREUVE EXPÉRIMENTALES.

Les très nombreuses expériences que nous avons faites permettent d'établir:

1° — Le *Culex pipiens*, infecté sur malades atteints de dengue est incapable de transmettre la maladie par piqûre. (110).

2° — Des Stégomyas infectés, soit dans les conditions naturelles, soit expérimentalement, avec le virus de la dengue, peuvent vivre au moins 228 jours en captivité. (116 et 117).

3° — Les Stégomyas infectés deviennent infectant après une incubation de huit jours et restent infectant au moins 174 jours, c'est à dire, pratiquement, toute leur vie, s'ils sont soumis, à une température moyenne d'environ 22° C. au moins. (110 et 116).

4° — A basse température moyenne (16° C.) les Stégomyas infectés n'acquièrent pas leur pouvoir infectant quelle que soit la durée de l'incubation (au moins 104 jours). Lorsque ces Stégomyas étaient infectants, ils perdent leur pouvoir infectant lorsqu'ils sont soumis à la température de 16°. A 22° C. les Stégomyas infectés acquièrent ou récupèrent leur pouvoir infectant (116).

5. — Le virus de la dengue persiste dans le sang des malades au moins jusqu'au cinquième jour de la maladie et peut infecter les Stégomyas. (120).

6° — Le virus de la dengue contenu dans l'organisme du moustique, traverse facilement les bougies Chamberland L. 2 et L. 3 à la pression atmosphérique (120).

II. — Propriétés biologiques du virus de la dengue.

1° — Le sérum de malade atteint de dengue, conservé à l'obscurité en tubes scellés, à la température du laboratoire (15° — 18°), peut garder sa virulence au moins 54 jours. (109).

2° — Le virus de la dengue est détruit par la dessication.

3° — Il est probable que ce virus est lié à la globuline du sérum, soit qu'il soit lui même une globuline soit qu'il soit absorbé par la mollécule globuline. (Inédit).

4° — Les substances absorbantes ne le modifient pas.

5° — Il est tué par la bile au taux de 1/5 à 1/15 même après un contact très court, de cinq minutes. Il n'est détruit par la bile au 1/20 qu'après un contact d'au moins 1/4 d'heure. (118).

6° — Bien que détruit par la bile, le virus de la dengue n'est pas détruit par les sels biliaires seuls ou mélangés, ni par la cholestérine, et cela même à des taux de concentration supérieurs à ceux qui existent dans la bile normale. (Inédit).

7° — Les acides gras neutralisent le virus de la dengue. (Inédit).

8° — Le virus de la dengue résiste fortement aux matières colorantes, au formol, à l'alcool et au lugol. (Inédit).

9° — Il est détruit par le chlorure de Manganèse et la quinine. (Inédit).

10° — L'hypophysine, la thyroidine, et l'adrénaline sont sans action sur lui. (Inédit).

III. — La dengue inapparente de l'homme. L'immunité dans la dengue, le pouvoir préventif du sérum de convalescents et guéris de dengue. L'action du sérum antiamaryllique et du sérum antipestique sur le virus de la dengue:

1° — L'homme peut être atteint de dengue inapparente, qui lui confère l'immunité; au cours de cette maladie inapparente, son sang est virulent. (109).

2° — Des faits observés par les hygiénistes et les cliniciens en Grèce, des expériences de Manoussakis et des nôtres, il semble bien établi que la dengue confère une immunité forte et de longue durée. Les constatations épidémiologiques de 1929, faites en Grèce, ont confirmé les conclusions tirées des observations et expériences de 1928. (111).

3° — Le sérum des convalescents, des anciens malades

guéris de dengue, prélevé peu de jours après la chute de la fièvre ou longtemps après, (de quelques jours à dix mois), est sans action sur le virus de la dengue. Ce sérum ne confère aucun pouvoir préventif aux sujets auxquels il est inoculé. La réinoculation, à une, deux ou trois reprises, des anciens malades ne modifie pas les propriétés de leur sérum — le sang total des anciens malades, comme le sérum, ne possède ni pouvoir virulicide, ni pouvoir préventif. (112).

4° — Le sérum antiamaryllique, préparé par inoculation et réinoculation d'animaux avec du virus de fièvre jaune, n'a aucune action sur le virus de la dengue et aucun pouvoir préventif vis à vis de lui. (114).

Le sérum de malades guéris de fièvre jaune n'a aucune action sur le virus de la dengue ni aucun pouvoir préventif vis à vis de ce virus. (120).

IV. Essais de transmission de la dengue aux animaux de laboratoire.

1° — Le cobaye inoculé avec du sang de malade atteint de dengue ne fait pas de maladie fébrile. Il semble pouvoir, cependant, contracter une dengue inapparente. Son sang peut être virulent au cinquième jour de l'inoculation. (109).

2° Le chien et le lapin ne sont sensibles à l'infection qu'exceptionnellement; le rat blanc peut avoir présent dans son sang le virus qui lui a été inoculé plusieurs jours auparavant. Sur des documents aussi restreints que ceux que nous avons, il n'est pas possible de dire si le rat blanc fait une dengue inapparente ou conserve simplement dans son sang le virus qui lui a été inoculé. (Inédit).

3° — Les singes, au contraire, paraissent avoir une sensibilité très nette au virus de la dengue et réaliser de façon parfaite ce que Ch. Nicolle et Ch. Lebailly ont appelé une infection inapparente. A la suite de l'inoculation de virus de dengue, ils restent bien portants, ils ne font pas

de fièvre et rien ne décèle qu'ils sont infectés. Cependant, le sang de ces animaux, prélevé du cinquième au huitième jour, se montre virulent pour l'homme. Il ne l'est plus douze jours après l'inoculation.

Il n'y a pas simplement conservation de virus mais infection inapparente comme peut en faire l'homme ou le cobaye, puisque le sang du singe n'est pas virulent immédiatement après l'inoculation mais seulement après cinq jours. De plus, cette infection inapparente entraine l'immunité. Cette immunité, ainsi qu'il ressort de deux de nos expériences, dure au moins 50 jours.

Un fait qui est à rapprocher de celui que Nicolle et Lebailly ont constaté dans le typhus du cobaye c'est que, sous sa forme inapparente, la dengue paraît ne pouvoir se transmettre qu'à l'espèce sensible (homme). Nous avions déjà constaté le fait dans la dengue inapparente du cobaye. (113).

Le sérum d'un singe atteint de dengue inapparente se montre virulent pour l'homme, il est sans action sur le singe auquel il ne donne ni dengue inapparente, ni immunité contre l'inoculation de sérum virulent humain.

Le fait est d'autant plus remarquable que la dengue conférée à l'homme par sérum de singe se montre aussi sévère que celle que l'on peut obtenir avec du virus humain.

Ces données ont été établies en expérimentant : sur neuf singes, 1 Mangabey *(Cercocebus fuliginosus)* 2 Papions *(Papio cynocephalus)* 1 Macaque *(Cynomolgus fascicularis)* et 5 Cercopithèques *(Cercopithecus callitrichus)*.

V. — La Vaccination contre la dengue.

Après avoir fait de nombreux et vains essais de vaccination, avec du virus tué, nous avons essayé de vacciner avec un virus atténué mais vivant. L'on sait, en effet, que même la dengue « inapparente », en donnant à ce mot le sens que lui ont conféré Ch. Nicolle et C. Lebailly, donne à l'homme et à certains animaux de laboratoire

une immunité aussi solide que celle que donne une affection apparente.

De tous nos essais pour atténuer le virus de la dengue, nous ne retiendrons que ceux qui nous ont donné des résultats précis et constants. C'est par l'emploi d'un virus bilié que nous avons réalisé une vaccination efficace.

Voici les conclusions de ces recherches :

1. — Le virus de la dengue est tué après un contact de cinq minutes par de la bile ajoutée aux taux de 1/5, 1/10, 1/12 et 1/15. Il est tué également par la bile au taux de 1/20, après 1/4 d'heure de contact, par la bile au 1/25 et 1/30 après une demi heure et une heure de contact.

2. — Le virus bilié au 1/20 n'est pas tué après cinq minutes de contact, mais il est à la limite de sa virulence. Il ne donne pas constamment l'infection.

3. — Le virus bilié et inactif ne confère aucune immunité contre le virus pur.

4. — Les inoculations répétées de virus bilié inactif, à court intervalle, peuvent, mais rarement, vacciner contre le virus frais actif.

5. — L'inoculation de virus inactif bilié au 1/12 et surtout au 1/15, vaccine contre le virus encore actif bilié au 1/20.

6. — La double vaccination : 1° avec du virus inactif bilié au 1/15, 2° avec du virus actif bilié au 1/20 immunise de façon presque absolue contre une inoculation sévère de virus très actif de dengue. (118).